

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 01-279831

(43)Date of publication of application : 10.11.1989

(51)Int.Cl.

A61K 31/405

A61K 9/06

(21)Application number : 63-108504

(71)Applicant : DOUJIN IYAKU KAKO KK

(22)Date of filing : 30.04.1988

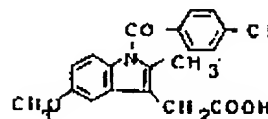
(72)Inventor : OTANI YOSHIHARU
SAWAYANAGI YOICHI

(54) INDOMETHACIN OINTMENT

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain an ointment, excellent in skin permeability and capable of sufficiently exhibiting anti-inflammatory or analgesic and antipyretic effects of indomethacin by homogenizing respective specific amounts of the indomethacin, a thickener, specified solvent and dissolution assistant.

CONSTITUTION: An indomethacin ointment obtained by blending (A) 0.5-2.0wt.% indomethacin expressed by the formula with (B) 1.5-4.5wt.% thickener, (C) a solvent containing 0.1-2.5wt.% glycol component, 2.5-7.5wt.% carboxylic acid ester component, 0.5-1.5wt.% crotamiton, 20-60wt.% lower alcohol component and 20-60wt.% water and (D) 5-10wt.% dissolution assistant, preferably a 12-16C alkyl ether having 9-10 number of added ethylene oxide mol as essential ingredient, preferably further adding (E) an adequate amount of a pH adjustor and homogenizing the resultant blend and having the above-mentioned effects.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑫ 公開特許公報(A) 平1-279831

⑬ Int.Cl.⁴A 61 K 31/405
9/06

識別記号

A B E

庁内整理番号

7375-4C
H-7417-4C

⑭ 公開 平成1年(1989)11月10日

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全4頁)

⑮ 発明の名称 インドメタシン軟膏剤

⑯ 特 願 昭63-108504

⑰ 出 願 昭63(1988)4月30日

⑱ 発 明 者 大 谷 義 治 神奈川県横浜市金沢区州崎町21-9

⑲ 発 明 者 沢 柳 洋 市 東京都渋谷区広尾1-7-8

⑳ 出 願 人 同仁医薬化工株式会社 東京都中野区弥生町5-2-2

㉑ 代 理 人 弁理士 小林 雅人

明 細 書

1. 発明の名称

インドメタシン軟膏剤

2. 特許請求の範囲

1 インドメタシン0.5~2.0重量%と、

粘稠剤1.5~4.5重量%と、

グリコール成分0.1~2.5重量%

カルボン酸エステル成分2.5~7.5重
量%

クロタミトン0.5~1.5重量%

低級アルコール成分20~60重量%

水20~60重量%

を含む溶剤と、

溶解補助剤5~10重量%

とからなり、これらを均一化することにより得られることを特徴とするインドメタシン軟膏剤。

2 pH調整剤を通宜量含むことを特徴とする請求項1記載のインドメタシン軟膏剤。

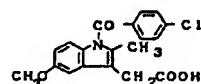
3. 発明の詳細な説明

【産業上の利用分野】

本発明はインドメタシン軟膏剤に関するものである。

【従来の技術】

インドメタシンとは、次の式



で表わされるように1-(p-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチルインドール-3-酢酸であり、1961年より合成開発されたインドール酢酸系の消炎乃至鎮痛解熱薬である。数多くのインドール系化合物をスクリーニングした結果得られたもので、その作用は、現在でも非ステロイド系消炎薬の中で最も強力といわれており、主として関節リウマチや変形性関節炎、痛風等リウマチ性又は非リウマチ性炎症性疾患の患者に対し投与され、疼痛の軽減や炎症の鎮静、運動機能の改善

等の著効を奏することで良く知られている。

このインドメタシンは、当初経口投与により整形外科等の診療科において使用されていたところ、食欲不振、嘔吐、消化不良、下痢、更には胃痛等が副作用として問題視されたため、別の剤形として坐薬が開発され、経口薬であるカプセル剤と共に使用されていたが、この坐薬に関しても、軽減されたとはいえずやはり上記と同様の副作用が発生するという難点が指摘されていた。

一方、上記慢性関節リウマチ等は局所性の疾患であるから、局所的に適用可能な剤形が開発されれば好適であるばかりか、患者にとって便利であり、このような観点からもインドメタシンを主剤とする軟膏製剤の開発が要望されるに至った。

〔発明が解決しようとする課題〕

然しながら、本発明の発明者らが実験を重ねて得た知見によれば、インドメタシンは、水にはほとんど溶けず、又、軟膏剤に通常使用される

低級アルコール成分20～60重量%

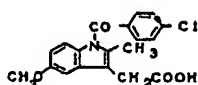
水20～60重量%

を含む溶剤と、

溶解補助剤5～10重量%

とからなり、これらを均一化することにより得られることを特徴とするものである。

ここでインドメタシンとは、既に説明したように、次の式



で表わされる1-(p-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチルインドール-3-酢酸である。

又、粘潤剤とは、本発明軟膏剤における溶剤の主成分たる低級アルコール-水の系をゲル化するもので、例えばカルボキシビニルポリマーやヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース等からな

基剤にも溶けにくいという溶解度の点その他の理由により、従来利用されている通常の軟膏剤の製造方法によっては、上記優れた効果を発揮することのできる製剤を得ることができず、従って上記要望に応えられないおそれのあることが判明した。

本発明は上記の点を踏まえ、更に研究が進められた結果完成されたものであり、その目的とするところは、皮膚浸透性に優れ、インドメタシンの有する薬理効果を十分に発揮させることのできる軟膏剤を提供することにある。

〔課題を解決するための手段〕

上記の目的を達成するために本発明が採用した主たる構成は、

インドメタシン0.5～2.0重量%と、

粘潤剤1.5～4.5重量%と、

グリコール成分0.1～2.5重量%

カルボン酸エステル成分2.5～7.5重量%

クロタミトン0.5～1.5重量%

る群より選ばれた一種以上のものが使用される。

一方、グリコール成分としては、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ポリエチレングリコール等からなる群より選ばれた一種以上のものが使用され、これがエタノール等の低級アルコール成分及び水とともに本発明軟膏剤の溶剤を構成するが、この溶剤には他に、カルボン酸エステル成分及びクロタミトンが含まれている。

即ち、このカルボン酸エステル成分は、インドメタシンの皮膚内への移行を促進するためのもので、例えば、C₆乃至C₁₈のジカルボン酸のC₆、C₈アルコールエステルであり、具体的には、アジピン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジエチル等からなる群より選ばれた一種以上のものが使用され、一方のクロタミトンは、N-エチル-N-(2-メチルフェニル)-2-ブテン酸アミドであり、一般的には鎮痛作用を発揮するものと

して知られている。

更に、本発明においてはインドメタシンの溶解度を増加させるための溶解補助剤が配合されており、これは、酸化エチレンの付加モル数が7から15のC₁₂からC₁₈アルキルエーテル及び酸化エチレンの付加モル数が6から10のC₁₂からC₁₈脂肪酸エステルであり、これらからなる群より選ばれた一種以上のものが使用される。具体的には、ポリオキシエチレン（以下POEと略す）（9）ラウリルエーテル、POE（7）オレイルエーテル、POE（10）セチルエーテル、POE（10）オレイルエーテル、POE（8）モノオレート、POE（10）モノラウレート、POE（10）モノオレート等であるが、中でも、POE（10）オレイルエーテルやPOE（9）ラウリルエーテル等の酸化エチレンの付加モル数が9又は10のC₁₂からC₁₈アルキルエーテルが好適である。

尚、インドメタシンはアルカリ性では分解し

る。

実施例1

成分

1. インドメタシン	1.0 g
2. プロピレングリコール	1.5 g
3. クロタミトン	0.9 g
4. アジピン酸ジイソプロピル	4.0 g
5. エタノール	41.6 g
6. カルボキシビニルポリマー	2.0 g
7. ヒドロキシプロピルセルロース	1.0 g
8. PEO（10）オレイルエーテル	7.0 g
9. ジイソパノールアミン	0.25 g
10. 精製水	40.75 g

製法

- ア、上記6を精製水20g、エタノール21.6gに膨潤させる。
- イ、上記7を精製水15gに溶解する。
- ウ、上記1を上記2、3、4、8及びエタノール

と共に、酸性では加水分解を受け易いというように、何れの液性でも不安定であるので、例えば、ジイソパノールアミンのようなpH調整剤を配合することが好ましい。

而して、上記説明した成分により本発明軟膏剤を製造する方法について、その一例を挙げれば、先ず水に粘潤剤を膨潤乃至溶解させる一方、インドメタシン、グリコール成分、クロタミトン、カルボン酸エステル成分及び溶解補助剤を低級アルコールに溶解し、この溶液を上記水により膨潤乃至溶解された粘潤剤と合せて混合し、更にpH調整剤を添加して全体が均一になるまで攪拌するのである。

このようにして製造された本発明の軟膏剤は、以下に述べる実施例に明らかなように、皮膚浸透性に優れ、インドメタシンの有する薬理効果を十分に発揮させることのできる優れたものである。

【実施例】

次に本発明を実施例により更に詳細に説明す

ール20gに溶解する。

エ、上記ア、イ、ウを混合する。

オ、上記9を精製水5.75gに溶解し、上記エに添加し、全体が均一になるまで攪拌する。

実施例2

成分

1. インドメタシン	1.0 g
2. プロピレングリコール	0.2 g
3. クロタミトン	1.0 g
4. アジピン酸ジイソプロピル	5.5 g
5. エタノール	42.0 g
6. カルボキシビニルポリマー	1.8 g
7. ヒドロキシプロピルセルロース	1.2 g
8. PEO（10）オレイルエーテル	8.0 g
9. ジイソパノールアミン	0.28 g
10. 精製水	39.02 g

製法

ア、上記6を精製水20g、エタノール20gに溶解させる。

イ、上記7を精製水15gに溶解する。

ウ、上記1を上記2、3、4、8及びエタノール2.2gに溶解する。

エ、上記ア、イ、ウを混合する。

オ、上記9を精製水4.02gに溶解し、上記エに添加し、全体が均一になるまで攪拌する。

実施例3

成分

1. インドメタシン	1.0 g
2. プロピレングリコール	2.0 g
3. クロタミトン	0.5 g
4. アジピン酸ウイソプロピル	3.0 g
5. エタノール	42.0 g
6. カルボキシビニルポリマー	2.0 g
7. ヒドロキシプロピルセルロース	1.5 g
8. POE(9)	

上記実施例1乃至3及び比較例で得られた製剤の薬物皮膚(表皮)浸透量を、ヘアレスマウスの摘出皮膚を用いて以下のように測定した。

pH7.2のリン酸緩衝液を調製したFRANZ Diffusion Cell(CROWN GLASS Co., Inc 製)にヘアレスマウスの摘出皮膚を取り付け、上記実施例1乃至3及び比較例で得られた製剤を表面に一定量(30mg/cm²)塗布した。

18時間後、ヘアレスマウス摘出皮膚から表皮を剝離し、真皮及び緩衝液中に移行したインドメタシン量をHPLCにより定量し、薬物皮膚(表皮)浸透量を算出した。

その結果は次表のとおりである。

(以下空白)

ラウリルエーテル 7.5 g

9. ジイソパノールアミン 0.25 g

10. 精製水 40.25 g

製法

ア、上記8を精製水20g、エタノール2.2gに溶解させる。

イ、上記7を精製水15gに溶解する。

ウ、上記1を上記2、3、4、8及びエタノール20gに溶解する。

エ、上記ア、イ、ウを混合する。

オ、上記9を精製水5.22gに溶解し、上記エに添加し、全体が均一になるまで攪拌する。

比較例

成分

1. インドメタシン	1.0 g
2. 局方親水軟膏	99.0 g

製法

ア、上記1を上記2中に均一に分散する。

実験例

インドメタシン皮膚(表皮)透過率

(単位: %)

検 体	実施例1	実施例2	実施例3	比較例
真皮中	10.5 ± 1.3	8.8 ± 2.0	7.9 ± 2.5	0.5 ± 0.2
緩衝液中	5.3 ± 1.0	4.8 ± 0.8	4.1 ± 0.9	0.5 ± 0.1
合 計	15.8 ± 1.5	13.6 ± 2.5	12.0 ± 2.8	1.0 ± 0.2

特許出願人 同仁医薬化工株式会社
代理人 弁理士 小林 雅 人

THIS PAGE BLANK (USPTO)